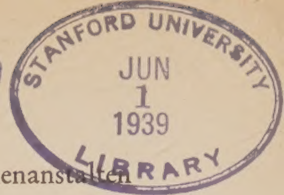


Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten
in Wiesbaden.
Direktor: Professor A. Schultz (z. Zt. Stuttgart).

Zur Frage der Beziehungen zwischen dem Interrenalismus und dem basophilzelligen Hyperpituitarismus (Morbus Cushing)

(Untersuchungen an Hand eines akut verlaufenen Falles)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Bernhard Köhler
aus Wiesbaden

1937

Pilger-Druckerei G. m. b. H., Speyer a. Rh.

Referent: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. M. B o r s t.



Meinen Eltern

Als Addison im Jahre 1855 mit der Beschreibung des später nach ihm benannten Krankheitsbildes vor die wissenschaftliche Öffentlichkeit trat, war das der erste tastende Versuch in das bisher noch gänzlich undurchdringliche Dunkel der Nebennieren-Physiologie einzudringen. Wohl war von anatomischer und morphogenetischer Seite alles getan worden, um das rein Visuelle und entwicklungsgeschichtlich Wertvolle über dieses merkwürdige Organ zutage zu bringen, wobei besonders die Arbeit von Kölliker aus dem Jahre 1854 zu erwähnen wäre, aber das große Problem der Nebenniere war genau so ungelöst, wie im Jahre 1716, als der damals erst 29 Jahre alte Montesquieu, mangels ausreichender Ergebnisse, nicht in der Lage war, den von der Académie des sciences de Bordeaux ausgesetzten Preis über die beste Bearbeitung des Themas „Quel est l'usage des glandes surrénales?" zu vergeben und in seinem resignierenden Schlußwort nur feststellen konnte: „Le hasard fera peut-être quelque jour ce que tous les soins n'ont pu faire". Und doch hat es auch nach Addison nahezu eines halben Jahrhunderts angestrengtester und oft auf Irrwege abgleitender experimenteller Forschung bedurft, bis nur z. B. die eine wichtige Frage von der Lebensnotwendigkeit der Nebenniere im positiven Sinne gelöst werden konnte.

Die Arbeiten, die sich bis dahin mit Abnormitäten auf dem Gebiet der Nebenniere befaßten, bewegten sich zum größten Teile im Bereiche des „suprarenalen Hypo's" (Hans Much) und es war wohl zuerst Marchand, der ein Krankheitsbild der pathologisch gesteigerten Entwicklung der Nebenniere aufzeichnete. Hier trat auch zum ersten Male ein neues Moment in Erscheinung, das in der Folgezeit einen außerordentlich befruchtenden Anstoß, besonders für die neu entstehende Lehre von der Korrelation der endokrinen Drüsen, zu liefern versprach und das von Marchand in die Debatte geworfen, nach ihm zunächst von Thumin, Bortz und Fiebiger bestätigt und in seinen letzten Schlußfolgerungen zwar oft angegangen, aber doch niemals in seinen Grundzügen verworfen wurde, und kurz gesagt die Zusammenhänge von Genitalsphäre und Nebennierenveränderungen betrifft. Es handelte sich bei den ersten der beobachteten Fälle in der Mehrzahl um Kinder, die an Nebennierentumoren erkrankten, zum Teil damit schon geboren sein sollen

und bei denen eine enorm beschleunigte Entwicklung, vor allem aber der sekundären Geschlechtsmerkmale, zu beobachten war.

Nach Scabell kann man drei Symptomenkomplexe herausarbeiten, die man bei charakteristischen Nebennierenhyperplasien und -tumoren gefunden hat, und die alle irgendwie in die Genitalsphäre hineinspielen. Der Begriff des suprarenalen-genitalen Syndroms wurde wohl zuerst von Kraus geprägt.

Scabell unterscheidet:

1) kongenitale Formen; diese betreffen meistens den Pseudohermaphroditismus femininus (Fälle von Benda, Krokiewitz, Fiebiger),
2) erworbene Formen, die im Kindesalter vor der Pubertät auftreten und dann entweder zur geschlechtlichen Frühreife oder aber zum gleichzeitigen Auftreten heterosexueller Symptome führen.
3) Erworbene Formen, die nach der Pubertät auftreten und dann mehr oder weniger deutliche Zeichen der Geschlechtsumstimmung aufweisen.

Zu 1) wäre zu sagen, daß tatsächlich außer den angegebenen noch eine Reihe anderer Autoren ähnliche Fälle beschrieben haben, doch gibt Neugebauer schon 1908 in einer Zusammenstellung von etwa 2 000 Fällen von Hermaphroditismus bzw. Pseudohermaphroditismus, die zur Sektion kamen, an, daß nur 0,65⁰/₀ der Fälle gleichzeitig eine Nebennierenveränderung aufwiesen, wobei aber, da das Original dieser Arbeit dem Verfasser nicht zugänglich war, ungeklärt bleiben muß, in wie vielen der Fälle aufs genaueste, auch histologisch, nach solchen Symptomen überhaupt gefahndet wurde. Schon etwas klarer scheinen die Verhältnisse beim zweiten Punkt zu liegen: Hier wurden am Anfang eine Reihe von Fällen von Cooke, Tilesius, Ogle, Fox, Asch und Rössle beschrieben, bei denen es sich um Tumoren im Bereich der Nebenniere handelt, die eine enorm beschleunigte Entwicklung des gesamten Körperbaues und eine Pubertas praecox zu bewirken schienen. Bei den Patienten handelt es sich fast ausschließlich um Mädchen; die Natur der Tumoren wird einigemale durch den Begriff des Hypernephroms gekennzeichnet, einigemale sind sie nicht genau zu differenzieren gewesen. Überraschenderweise findet man in einer großen Anzahl der Fälle keine näheren Angaben über die Todesursache, es sei denn, daß der Patient an den Folgen der Operation, die zur Entfernung des Tumors notwendig war, ad exitum kam; und es liegt die Vermutung nahe, daß bei der bis zum heutigen Tage noch

ungeklärten Korrelation der endokrinen Drüsen hier ein Zusammentreffen der verschiedensten endokrinen Störungen zu einem im Gesamtablauf schwer zu erklärenden klinischen Gesamtbild geführt hat. Auf jeden Fall ist hier die Einheit des Krankheitsbildes: einerseits schwerwiegende Nebennierenveränderungen, andererseits die Pubertas praecox wesentlich auffallender und häufiger anzutreffen als beim Pseudohermaphroditismus die Nebennierenveränderung. Fast stets handelt es sich um ein jugendliches, weibliches Individuum, wobei noch zu betonen ist, daß die pupertas praecox nur äußerlich in den sekundären Geschlechtsmerkmalen zu verzeichnen, und in keinem Fall eine verfrühte Aufnahme des Geschlechtsverkehrs oder verfrühte Konzeptionsbereitschaft vorhanden war. Übereinstimmend berichten alle Verfasser von stark zunehmendem Haarwuchs (Hirsutismus). Eine vorzeitige Entwicklung der Geschlechtsdrüsen konnte nicht beobachtet werden. Der dritte Punkt Scabells, der uns ja im folgenden am meisten beschäftigen wird, erfordert besondere Vorsicht bei Bewertung der Fälle. Es geht nicht an, Fälle, bei denen ein noch nicht völlig ausgeprägter Virilismus vorhanden war, einfach auf Störungen im genitalen-suprarenalen System zurückzuführen, wenn kein beweisender anatomischer Befund vorhanden ist (Kraft-Ebbing). Am wertvollsten sind hier außer Marchands klassischem Fall aus dem Jahre 1891, die von Bovin, Thorston, Lisser, Schlüter, Thumin und Strauß beschriebenen Fälle, wenn es sich hier auch im wesentlichen um Nebennierenrindentumoren handelt. Bedeutend wichtiger sind hier auch die Beobachtungen von Berblinger, der bei einer großen Anzahl von Frauen, die einen ausgesprochenen Altweiberbart hatten, autoptisch Hyperplasie der Nebennierenrinde fand. Man darf natürlich hier noch nicht von einer heterosexuellen Umstimmung sprechen, aber die Tatsache des unmittelbaren Zusammenhanges darf nach diesen Untersuchungen wohl als bewiesen angesehen werden (Ehrmann und Dinkin), bei allen Einschränkungen, die im zweiten Teile dieser Arbeit noch zum Begriff der „Heterosexualität“ gemacht werden müssen.

Ebenso sind sich die meisten Autoren darüber einig, daß eine Umstimmung der Haut im Sinne einer Acne oder Neigung zu Kommedonenbildung mit NNR-Hyperplasie und -tumoren einhergeht, selten wird scharf zwischen beiden getrennt. Es gibt ja auch hier zweifellos stark fließende Übergänge und die hormonalen Störungen mögen ähnliche sein, ohne daß natürlich hier Abschließendes zu sagen wäre. (Verfasser wird gerade auf diesen Punkt später noch zu sprechen kommen.) In fast allen diesen Fällen, die nach der

Pubertät auftreten, wird eine einwandfreie Degeneration der Keimdrüsen beschrieben. Bei den Frauen, die an Tumoren der Nebenniere erkrankten — und es muß hier nochmals betont werden, daß es sich so gut wie ausschließlich um Frauen handelt, die wenigen Fälle bei Männern, die eine heterosexuelle Umwandlung verzeichnen (Bittorff und Holl) werden doch, vor allem der erste Fall, stark von verschiedenen Seiten angezweifelt — fand sich ein Sistieren der Keimdrüsenfunktion, das sich meistens im Ausfall der Menses oder in dauerndem Ausfluß bemerkbar machte. In dem weitaus größten Teil der Fälle trat nach glücklich überstandener Operation wieder der weibliche Typ in den Vordergrund; die Menses traten wieder auf, die Hypertrichose bildete sich wieder zurück, die Stimme wurde wieder hoch und die Haut gewann ihre alte Beschaffenheit zurück. Da man Ähnliches aber auch bei Ovarialtumoren (Halban) beobachtete, sieht man wieder, wie schwer es ist, die Behauptung aufzustellen, nur die Nebennieren seien für die Umstellung verantwortlich zu machen. Jaffé und Tannenberg entkräften diesen Einwand, indem sie darauf hinweisen, „daß hormonale Leistungen nicht streng an ein einziges Hormon gebunden sein müssen“.

So relativ einfach die Abhängigkeit der NNR von Hautveränderung und Hirsutismus also zu sein scheint, so schwierig wird es schon, wenn man sich bemüht, eine wirklich plausible Erklärung für das Entstehen der heterosexuellen Charaktere zu geben, und bis zum heutigen Tag hat noch kein Autor wirklich Befriedigendes und Endgültiges darüber sagen können, obwohl die Theorien darüber in die Dutzende gehen (Halban, Schmidt, Krabbe, Falta, Fraenkel, um nur die wichtigsten zu nennen). In neuester Zeit haben Bayer und Lang nach einem Überblick über die gesamte Literatur versucht, die Vielgestaltigkeit der Formen, die NNR-Veränderungen im Gefolge haben, zu erklären. Die oben genannten Schwierigkeiten beginnen schon dann, wenn man sich fragt, ob die von den NNR-Blastomen ausgehenden Reize hormonaler Natur die Genitalveränderungen hervorrufen, oder ob sie bloß auf eine latente Anlage auslösend wirken. Im ersteren Fall würde eine absolute Abhängigkeit des Genitales von der NNR, im letzteren Fall nur eine ziemlich bedingte bestehen (Neumann). Im Handbuch der inneren Sekretion wird von O. Berner im Kapitel „Hermaphroditismus und Geschlechtsumwandlung“ mit äußerst scharfen Worten gegen Jaffé und Tannenberg vorgegangen, die zu einer Ablehnung der kausalen Abhängigkeit gekommen waren. Berner möchte scharf zwischen einem maskulinen und einem femininen

Pseudohermaphroditismus unterscheiden. Bei letzterem findet er in einer auffallenden Häufigkeit der Fälle NNR-Hyperplasien und normale Ovarien bei rein männlichen äußeren Genitalien. Es handelt sich hier fast stets um ganz kleine oder neugeborene Kinder. Er sieht in der NNR-Veränderung das Primäre und läßt sie einen direkten Einfluß auf die Keimdrüsen haben, während Jaffé und Tannenberg mehr von einem „Zusammenhang, einer Koordination beider Bildungsfehler" sprechen (zit. nach Neumann). Da der Pseudohermaphroditismus fast stets mit NNR-Hyperplasie einhergeht, muß man ihn nach Bender als eine fötale Virilisierung des Individuums auffassen.

Letzten Endes darf man, wenn man schon einmal anfängt, nach Zusammenhängen im Gebiet der Endokrinologie zu suchen, nicht bei zwei Blutdrüsen stehen bleiben, man wird sein Augenmerk auch auf die Hypophyse richten, die doch z. B. in so engem Zusammenhang mit den mannigfachen endokrinen Vorgängen bei der Schwangerschaft steht, und man wird sich erinnern, daß gewisse Fälle von Akromegalie bei Frauen deutliche Zeichen von Virilismus aufweisen. Scabell und Matthias beobachten bei Fällen von hypernephroiden Blastomen mit Virilismus stark vermehrte eosinophile HVL - Zellen und umgekehrt beobachteten Bergstrand und Cushing Hirsutismus auch bei basophilen Hypophysenadenomen; und schließlich bringen Bayer und Lang in der oben zitierten Arbeit einen anatomisch aufs genaueste durchuntersuchten Fall von kindlichem Riesenwuchs, der neben nur geringen Hypophysenveränderungen eine ausgesprochene NNR-Hyperplasie aufwies. In diesem Zusammenhang ist es vielleicht von Interesse, daß Falta auf enorme Hyperplasie der NNR auch bei Akromegalie hinweist. Für uns von allergrößtem Interesse ist der „Morbus Cushing" oder, wie ihn Kraus nennt, der „basophilzellige Hyperpituitarismus". Er deckt sich, wie wir nach der Besprechung unseres Falles sehen werden, in vielem mit ihm, andererseits fehlen aber ganz charakteristische Symptome, wie die Osteoporose, vollkommen. Verfasser hat mit Absicht zuerst eingehend zur Frage des Interrenalismus oder Hirsutismus Stellung genommen, da sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch zunächst nur daran gedacht wurde; erst die eingehenden histologischen Untersuchungen mit Spezialfärbungen an der Hypophyse ließen uns dazu kommen, das Krankheitsbild des basophilzelligen Hyperpituitarismus in den Bereich des Möglichen, ja sogar Wahrscheinlichen zu ziehen.

Wenn Verfasser nun im folgenden einen neuen Beitrag zu diesem Gebiet liefert und im Anschluß daran versucht, eine Deutung des

komplizierten Ablaufs dieses Falles zu geben, so ist er sich darüber vollkommen bewußt, daß auch seine Hypothesen eben nur Hypothesen sein können und im günstigsten Falle ein winziges Steinchen des kleinen Ausschnittes, der uns aus dem großen Mosaik der gesamten Endokrinologie bisher sichtbar ist. Es wird noch sehr sehr vieler großer und kleiner Steine bedürfen, bis uns das Gesamtbild in seinem ganzen Aufbau und seinen ganzen Zusammenhängen als ein einheitliches Ganzes erscheint, für dessen Deutung wir keine Hypothesen und Theorien mehr nötig haben werden.

Unser Fall hat vor zahlreichen anderen in der Literatur beschriebenen Fällen den Vorteil, daß eine eingehende anatomische Untersuchung vorgenommen wurde, während die klinischen Ergebnisse in Anbetracht des akuten Verlaufs natürlich nur gering sein konnten.

Die 29-jährige L. B. wird in die Medizinische Klinik der Städtischen Krankenanstalt in Wiesbaden am 7. 3. 35 wegen Verdacht auf endokrine Störungen eingewiesen.

Familienanamnese: Beide Eltern sind nach Angaben der Patientin nie ernstlich krank gewesen. Durch den behandelnden Arzt erfährt man, daß der Vater ausgesprochener Potator ist, und wahrscheinlich an Delirium tremens zugrunde gehen wird. Pat. lebt auf dem Hofe ihres Vaters mit ihrem Mann zusammen, sie hat immer in der Landwirtschaft gearbeitet. Ähnliche Krankheitsbilder sollen bei Verwandten niemals beobachtet worden sein.

Eigene Anamnese: Seit Dezember 1934 ist Pat. mit einem 6 Jahre jüngeren Mann verheiratet. Bis dahin war die Regel immer regelmäßig alle vier Wochen ohne Beschwerden. Letzte rechtzeitige Regel Anfang Januar. Darnach trat sie um 14 Tage verspätet auf, Mitte Februar, und blieb bis jetzt in Gestalt eines blutig-wässerigen Ausflusses bestehen. Seit Anfang Februar etwa ist die Pat., die bis dahin schlanke Gestalt gehabt hat, auffällig dick geworden; es trat zur gleichen Zeit im Gesicht, auf Brust und Rücken ein acneartiger Ausschlag auf, der nicht juckte. Zur selben Zeit ungefähr sah ihr Hausarzt die Pat. zufällig auf der Straße und war im höchsten Maße überrascht über die sehr auffallende äußerliche Veränderung, die mit ihr in so kurzer Zeit vorgegangen war. Vor allem beschreibt er, daß der Kopf im Vergleich zu früher ihm geradezu unförmig vergrößert vorgekommen sei (Mondgesicht). In den letzten Tagen des Februar fühlt Pat. leichte Benommenheit im Kopf, außerdem ist ihr aufgefallen, daß der Hals besonders dick wurde.

Status: im wesentlichen wie unten. Nach Untersuchung durch einen Internisten, bei der außer den oben beschriebenen Symptomen noch Fuß- und Knöchelödeme konstatiert wurden und außerdem eine starke Stauung im Epigastrium, erfolgt Einweisung ins Krankenhaus. Verdacht auf Myxödem.

Befund: 29-jährige Frau, Gesicht fettig glänzend, mit acne vulgaris-Knötchen übersät. Die Haut macht einen pastösen Eindruck, doch sind nirgends

richtige Ödeme tastbar. Tonus der Muskulatur ist gut, grobe Kraft ebenfalls; der Gang und koordinierte Handbewegungen ungestört.

Augen: prompte Pupillenreflexe, Augenbewegungen ungestört. Kein Einstellungs-Nystagmus, keine Gesichtsfeldeinschränkung.

Rachen und Tonsillen: o. B. Zungenbewegungen ungestört.

Thorax: gleichmäßige Exkursionen, vereinzelte feuchte bronchitische R. G. Keine Dämpfungen.

Herz: Töne rein, Aktion regelmäßig. Grenzen nicht verbreitert.

Leib: Leber und Milz nicht vergrößert, nicht druckempfindlich.

Extremitäten: prompte Sehnenreflexe. keine pathologischen Reflexe.

Urin: Aldehydreaktion +, sonst o. B.

Verlauf:

9. 3. Blutsenkung nicht beschleunigt. Grundumsatz überschreitet die Norm um etwa 25%. Pat. klagt über starken Druck unter dem rechten Stirnbein im Kopf.

10. 3. Seitliche Schädelaufnahme zeigt sella turcica normal. Thoraxaufnahme: linker Ventrikel etwas dilatiert. Sonst o. B. Pat. wirft blutiges Sputum aus, mehrmalige Untersuchung auf Tbc.-Bazillen bleibt negativ.

13. 3. Beginn mit Hormontherapie (15 M.E. Prähormon). Von diesem Tage an beginnt die Temperatur zu steigen.

16. 3. Beginn mit Prolantherapie (500 Einheiten injiziert). Der Temperaturanstieg hält weiter an. Starkes subjektives Druckgefühl im Kopf. Pat. wird ängstlich-unruhig. Sie fragt Arzt und Schwester häufig: „Was ist denn das in meinem Kopf? Es ist ja so toll drin."

17. 3. 500 E. Prolan. Augenhintergrund spezialärztlich untersucht o. B.

18. 3. Das Gefühl des Druckes im Kopf ist stärker geworden. Auch sieht Pat. schlechter. Sie äußert heute die Angst, verrückt zu werden. Das Blutbild zeigt starke Linksverschiebung; geringe Granulierung der Neutrophilen. Haemoglobin 92%; Leukocyten 8700; Stab. 22, Segment 64; Lympho 13, Mono 1, kein Normoblast, keine Eosinophilen.

19. 3. Zu den bisherigen Symptomen gesellt sich heute bei den Versuchen, Gegenstände zu fixieren, bisweilen in kurzen Augenblicken unkoordiniertes Schielen nach innen und außen, verbunden mit Blindheitserscheinungen; das tritt besonders auf, wenn sie sich aus dem Liegen hochsetzt (dabei schwankt sie zunächst nach beiden Seiten). Sonst kann sie aber gut Gegenstände erkennen und richtig bezeichnen und Zahlen lesen. Auch in freien Augenblicken fällt Einstellungs-Nystagmus rechts > links auf. Urinkontrolle: 1.1% Zucker, Eiweiß +, Aldehydreaktion +/+, Aceton ∅, Diazo ∅. Spezialärztliche dermatologische Kontrolle: Acne, die auffällig einer Brom-acne ähnelt, unverändert, sie kann keine Temperatur erzeugen. Lumbalpunktion: Liquor o. B.

20. 3. Röntgenaufnahme der Stirnhöhlen ergibt Verschattung der rechten. Spezialärztliche Kontrolle: kein klinischer Anhalt für Stirnhöhlenentzündung. Urin: 6.1% Zucker!!

21. 3. Urin: 1.8% Zucker!! Eiweiß +, Aldehyd +/+, Aceton ∅, Bilirubin ∅. Blutbild: starke Linksverschiebung. (14 stabkernige, 73 segmentkernige! 9 Lympho, 3 Mono, 1 Normoblast).

22. 3. Die am 19. 3. beschriebenen Erscheinungen treten in stärkerem Maße auf. Dann und wann Incontinentia urinae et alvi. Die Zweckbewegungen sind heute ausfahrend, Atmung noch ungestört. Sprache ungestört. Öfters starke Unruhe, erzeugt durch die Furcht, verrückt zu werden; dabei zeigt das Gesicht eine merkwürdige Teilnahmslosigkeit und Affekt-Stenose. Pat. liegt meist hypotonisch im Bett, läßt dann und wann sinnlos einen Arm oder ein Bein heraushängen. Sie hat jetzt völlig das Gefühl für natürliche Ordnung in ihrer Haltung verloren. Gang unsicher, taumelnd (nur kurz geprüft), dabei verliert Pat. wieder vollständig den Gesichtssinn. Sie kann noch Finger zählen und große Zahlen lesen, heute allerdings nur noch mit großer Anstrengung und häufig durch Schielen unterbrochen.
Reflexe. Bauchdecken: beiderseits nicht auslösbar. Pupillen: Auf Licht prompt (Konvergenz nicht prüfbar). Achillessehnen- und Patellarreflex, beiderseits prompt, aber sehr schwach. Babinsky, Oppenheim und Gordon ∅. Blutzucker über 200 mg%. Urin: Zucker 0.4%. Beginn mit Zuckerdiät.

Lumbalpunktion: o. B. Zellen 4/3. Druck 140.

24. 3. Pat. wird nachmittags sehr unruhig, bekommt plötzlich Streckkrämpfe, wobei sie gellend aufschreit. Äußert aber sonst keine Schmerzen. Bewußtsein teilweise bis zur psychischen Reaktionslosigkeit getrübt.
Blutzucker über 400 mg%. Urin: Zucker 4%, Aceton +, Acetessigsäure +. Temperatur nicht mehr unter 40°.

25. 3. Augen-spezialärztliche Untersuchung: Augenhintergrund o. B. Unter zunehmender Somnolenz, teilweise durch klare Stunden unterbrochen, steigt die Temperatur weiter an. Es treten Zuckungen im Facialisgebiet beiderseits, rechts stärker als links, (in geringem Maße an den Extremitäten) und am auffälligsten in der Atmungsmuskulatur auf. Sub finem ist nichts mehr von normalen Atemzügen zu erkennen. Die Ventilation wird durch die Zuckungen bestritten. Exitus.

Die klinische Diagnose lautete:

Zwischenhirnprozeß, Salben-Gesicht mit generalisierter acne vulgaris; fortschreitender symptomatischer (zentraler) Diabetes. Exitus in typischen enzephalitischen Krämpfen.

Die am 26. 3. im Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Wiesbaden ausgeführte Sektion (Se. Nr. 145/35) (Obduzent Dr. Freitag) führte zu folgendem Ergebnis:

Äußeres: mittelgroße weibliche Leiche in bestem E.-Z. Fettpolster und Muskulatur kräftig entwickelt. Insbesondere erscheinen die Bauchdecken unverhältnismäßig fettreich. Totenmale, Totenstarre an den abhängigen Partien ist vorhanden.

Haut: Allgemein starke Hypertrichose, die in der Schamgegend einen ausgesprochenen virilen Behaarungstyp zeigt (spitzwinklige obere Begrenzung in der linea alba bis zum Nabel hin). Starke Behaarung in den Achselhöhlen, an den Warzenhöfen der Mamillen, auf der Oberlippe und am Kinn; stark entwickelte Augenbrauen. In der Haut des Oberbauches und der Brust zahlreiche kleine petechiale dunkelrote Flecken von unscharfer Begrenzung, sowie vereinzelt pustelartige Erhebungen. Frische Striae an den Oberschenkeln und am Unterbauch.

Halsorgane: Tonsillen etwas vergrößert und zerklüftet. Lymphfollikel am Zungengrund kräftig ausgebildet.

Schädel: weiche Kopfbedeckungen und knöcherner Schädel unverändert. Innenflächen der Dura feucht glänzend, Pia zart, durchscheinend, vielleicht ein wenig ödematös gequollen. Windungen und Furchen gut ausgeprägt. Arterien an der Basis zartwandig. In den venösen Blutleitern Leichengerinnsel. Auf der Schnittfläche gewöhnliche Zahl wegwischbarer Blutpunkte. Hirnkammern von gewöhnlicher Weite. Hypophyse makroskopisch unverändert. Die großen Ganglien, Kleinhirn, Brücke und verlängertes Mark zeigen auf der Schnittfläche die gewöhnliche Zeichnung.

Kehlkopf, Speiseröhre, Trachea: o. B.

Schilddrüse: beide Seitenlappen etwas vergrößert, frei von Knotenbildung, kolloidreich.

Brusthöhle: Zwerchfellstand: rechts oberer, links unterer Rand der 5. Rippe. Lungen beiderseits frei von Verwachsungen. Pleura feucht glänzend. Lungen voluminös. Aus der Schnittfläche strömt reichlich schaumige Flüssigkeit. Geringe schiefrige Zeichnung. Marmorierung.

Bronchien, Lymphknoten: o. B.

Herz: Herzbeutel o. B. Muskulatur und Klappen unverändert. Höhlen enthalten viel Cruor und Speckhaut. Kranzgefäße zartwandig, nur vereinzelt gelbe Intimafleckung. Aorta: glatt, elastisch, nur vereinzelt Flecken- und Buckelbildung.

Bauchhöhle: Organlage regelrecht, Serosa feucht glänzend, Netz sehr fettreich.

Magen, Darm: o. B.

Milz: nicht vergrößert, etwas weich, deutliche Bälkchenzeichnung, Pulpa wenig abstreichbar.

Leber: Größe, Lage, Form wie gewöhnlich. Läppchenzeichnung regelrecht. Dunkel-braunrote Farbe.

Gallenwege: durchgängig; Gallenblase enthält schwarzgrüne, dünnflüssige Galle. Schleimhaut unverändert.

Pankreas: in reichlichem Fettgewebe eingebettet. Größe und Läppchenzeichnung wie gewöhnlich.

Nebennieren: beiderseits gleich groß, offensichtlich erheblich vergrößert (schätzungsweise etwa das Doppelte an Masse gegenüber der Norm) Maße:

rechte Nebenniere: 6 : ca 2.2 : 1.6 cm
linke Nebenniere: 5.8: ca 2.6 : 1.6 cm;

(aus beiden Nebennieren sind schmale, etwa ½—1 cm breite Stücke zur mikroskopischen Untersuchung herausgenommen).

Normalmaß nach Vierordt: (4—5.5) : (2—3.5) : (0.2—0.8) cm.

Auf der Schnittfläche fällt besonders eine erhebliche Verbreiterung der Rinde auf, die fleckförmig intensiv gelbe Verfärbung besitzt. Die Verbreiterung der Rinde ist eine absolut gleichmäßige, sodaß eine Geschwulstbildung ausgeschlossen ist.

Nieren: leicht zu entkapseln, reichlich entwickeltes Fettlager, Oberfläche glatt. Deutliche und regelrechte Parenchym-Zeichnung.

Abführende Harnwege: o. B.

Genitale, Uterus: von gewöhnlicher Größe, ein wenig aufgelockert.

Ovarien: beide vergrößert, etwa doppelt walnußgroß; jedoch flach, von multiplen, kleinen (bis erbsengroßen) Cysten (Serosacysten?) mit klarem Inhalt übersät. Auf der Schnittfläche sind ältere oder frische corpora lutea nicht festzustellen.

Tuben: schlank, nicht verwachsen.

Rectum: o. B.

Mikroskopischer Befund:

Nebennieren: versprengte Rindenabschnitte außerhalb der Kapsel; sie sind zahlreicher als sonst und ungewöhnlich groß. Die Zellen, die sie zusammensetzen, sind groß und protoplasmareich, sie entsprechen den Zellen der Zona fasciculata. Schmale, aber deutlich ausgeprägte Zona glomerulosa, die stellenweise stärkere Verfettung in ausgesprochen wabigen oder protoplasmareichen Zellen zeigt. Die Zona reticularis besteht vorwiegend aus Zellen, die reichlich Fettvakuolen und ab und zu bräunliche Pigmenteinlagerungen enthalten. In einzelnen Querschnitten zeigt sich das Mark von auffallender Breite. Neben typischen, vollkommen ausgereiften Markzellen mit leicht basophilem Protoplasma finden sich sehr umfangreiche Einstreuungen kleiner lymphocytenartiger Zellen mit dunklem Kern. Zwischen diesen und den vollkommen ausgereiften Zellen finden sich alle Übergangsformen. Gelegentlich finden sich, besonders in Komplexen in das Mark eingesprengter Rindenzellen ungewöhnlich große Zellen mit sehr großen, chromatinreichen Kernen. Im Scharlachrotpräparat zeigt sich, daß im Gebiet der Rinde herdförmig stärkere Fettanhäufung in den Zelle besteht. Diese ist teils feintropfig und dunkelrot gefärbt (besonders in der Zona glomerulosa),

während die Verfettung der Zellen in der Zona fasciculata und reticularis großtropfig und hellrot gefärbt erscheint. Mit Hilfe der mikrochemischen Cholesterinreaktion mit Eiessig-Schwefelsäure (nach A. Schultz) findet man in der Zona reticularis reichlich Cholesterin, ferner auch in der fasciculata, jedoch in sehr ungleicher Stärke, wogegen die Zona glomerulosa Cholesterin nur in sehr geringem Ausmaß erkennen läßt.

Hypophyse: untersucht wurden zwei Gewebsblöcke in sagitaler Richtung, von denen der eine den medianen, der andere einen seitlichen Pol betrifft. In den der Hypophysenmitte entstammenden Schnitten zeigt sich eine scharfe Grenze zwischen Vorder- und Hinterlappen; in der Grenzzone zahlreiche größere und kleinere, mit Kolloidmassen gefüllte Zysten. Eine Einwanderung von Vorderlappenzellen in den Hinterlappen findet nicht statt. Der H. L. zeigt im übrigen das gewohnte Bild. Im V. L. ist die allgemeine Verteilung der Zellen etwa der Norm entsprechend, in den hinteren Abschnitten herrschen eosinophile Zellen vor, während in den Vorderabschnitten die basophilen das Übergewicht haben. Die Unterscheidung der einzelnen Zellarten ermöglicht sich in besonders eindrucksvoller Weise an der Hand von Färbungen mit dem Malloryschen Dreifarbengemisch. In derartigen Präparaten sind insbesondere die Basophilen gut als solche erkenntlich. Sie bilden besonders in den vorderen Abschnitten des V. L. ganze acini, aber auch inmitten der Eosinophilen sind sie in reichlicher Zahl vorhanden, hier ebenfalls mitunter ganze Alveolen ausfüllend. Zahlreiche Basophile fallen durch besondere Größe und auch Mehrkernigkeit auf. Ihr Protoplasma ist häufig von Vacuolen durchsetzt und meist diffus dunkelblau gefärbt. Hauptzellen finden sich in verhältnismäßig geringer Menge. In H.E.-Präparaten fällt ebenfalls auf, daß eine deutliche basophile Granulierung fast nirgends zu bemerken ist, sondern vielmehr die amphophil oder mehr bläulich gefärbten Zellen ein homogenes Protoplasma besitzen. Im Vergleich mit den anderen Hypophysen stellen diese Zellen einen ungewohnten Bestandteil dar. Man könnte im Zweifel sein, ob man sie wegen ihres häufig amphophilen Verhaltens den Übergangszellen von Kraus zurechnen soll. Gegen diese Deutung spricht ihre ungewöhnliche Größe. Die intensive Blaufärbung nach Mallory gibt uns die Berechtigung, sie den Basophilen zuzurechnen. In den mehr seitlich gelegenen Abschnitten der Hypophyse herrschen die nach Mallory sich dunkelblau färbenden Zellen stark vor. Auch hier finden sich Zellen von ungewöhnlicher Größe. Die bindegewebigen Septen zwischen den Alveolen sind zart, die Kapillaren reichlich mit Blut gefüllt; Gefäße finden sich in großer Zahl, nicht selten enthalten sie Kolloidmassen.

Ovarien: In den oberflächlichen Schichten lediglich viele kleine Primordialfollikel. Die oberflächlichen Schichten sind stellenweise sehr faserreich und zeigen manchmal breite, kernarme hyaline Faserbündel. Zahlreiche Corpora candicantia und fibrosa, ein zystischer, in Rückbildung begriffener Follikel. Ein Primordialfollikel in beginnender Reifung, doch nirgends typische Graaf'sche Follikel.

Uterus: Die Schleimhaut des Corpus uteri zeigt ziemlich enge und nicht geschlängelt verlaufende Drüsenschläuche, die mit hohem Zylinderepithel ausgekleidet sind, das nicht sezerniert. Stroma sehr zellreich.

P a n k r e a s : Der exkretorische sowie der inkretorische Apparat zeigen durchaus normales Verhalten. Die Inseln sind zahlreich und setzen sich aus großen protoplasmareichen Zellen zusammen, die dem normalen Verhalten entsprechen. Jedoch finden sich kleine Herde, in denen das Bindegewebe etwas vermehrt erscheint und das exkretorische Parenchym atrophisch ist. Die Inseln bleiben jedoch hiervon unberührt.

H a u t d e r A c h s e l h ö h l e : Sehr starke, oberflächliche Verhornung, insbesondere auch der Ausführungsgänge der Talgdrüsen. Die Epidermis im übrigen relativ schmal. An mehreren Stellen ist die Epidermis vom Papillarkörper abgehoben; in dem entstandenen Hohlraum findet sich teils lediglich ein eiweißreiches Exsudat, an anderen Stellen außerdem sehr reichliche Leukocytenbeimengungen und massenhaft Kokken (A c n e p u s t e l n). In der Umgebung der Gefäße des Papillarkörpers stellenweise ganz geringfügige entzündliche Infiltrate. Die Talgdrüsen zeigen keine Besonderheiten. Die apokrinen Schweißdrüsen hingegen, die bis weit in das subkutane Fettgewebe hineinreichen, sind außerordentlich stark entwickelt. Die Drüsen sind durchweg sehr weit und befinden sich teils im Zustand der Ruhe, teils in dem lebhafter sekretorischer Tätigkeit.

B r u s t d r ü s e : Im allgemeinen zeigen die Drüsenläppchen das gewöhnliche Verhalten der ruhenden Brustdrüse, jedoch finden sich unmittelbar neben ruhenden Läppchen auch solche, die eine ausgesprochene Schwangerschaftsumwandlung mit starker Sekretbildung durchaus entsprechend der laktierenden Mamma zeigen.

L e b e r : Großtropfige zentrale, sehr starke Verfettung und reichliche Anhäufung an Abnutzungspigment.

G e h i r n : Aus verschiedenen Gegenden, besonders aus der Region der Stammganglien wurden Stücke aus dem Gehirn herausgenommen: kein pathologischer Befund; insbesondere Fehlen jeglicher Anzeichen für Encephalitis.

Faßt man das Ergebnis zusammen, so ergibt sich ein Krankheitsbild, das sich zwar in vielen Einzelheiten bereits Bekanntem einfügt, das aber doch wesentliche neue Momente hinzubringt, und das — soviel Verfasser übersehen konnte — keinen absoluten Parallelfall in der gesamten Literatur aufweist. Gerade wegen dieser Verschiedenheit der Fälle haben aber auch leider namhafte Forscher, die bestimmt nicht zu unseren schlechtesten zählen, sich nur allzu oft von diesem Gebiet abgewandt, da sie pessimistisch genug waren, daran zu verzweifeln, neue Tatsachen zu finden oder alte deuten zu können (L. F r ä n k e l).

Forscht man also in der Literatur nach ähnlichen Fällen, so muß man einerseits auf dem Gebiet des Hirsutismus bzw. des Interrenalismus suchen, anderseits unter den noch selten beschriebenen Fällen des Morbus Cushing Umschau halten. Betrachten wir zunächst einmal den Hirsutismus ganz unabhängig vom „Cushing“, so schmel-

zen, bei genauem Zusehen, die ähnlichen Fälle recht zusammen und es bleiben schließlich nur die drei Fälle von:

1) P. Fränkel,
2) Moltschanoff und Davydowski und
3) der klassische Fall von Marchand

übrig. Betrachten wir zunächst einmal diese drei Fälle in ihrer Beziehung zu unserem Fall L. B.

Fall 1) (Fränkel).

(beschrieben als Pseudohermaphroditismus femininus externus)
(Virchows Arch. 215, 1914).

Gleichheit mit Fall Lina B.

1) Typische NNR-Hyperplasie
2) Äußere und innere Genitalien durchaus weiblich
3) Frau im geschlechtsreifen Alter
4) Atrophisches Ovar
5) Allgemeine Adipositas.

Abweichungen vom Fall Lina B.

1) Plötzlicher akuter Tod (Markhypotonie?)
2) Vollkommenes Fehlen von Brüsten
3) Hyperplastische Clitoris
4) Rudimentärer Uterus
5) Keine Hautveränderungen.

Fall 2) (Moltschanoff und Davydowski)

(Zur Klinik des Hirsutismus. Virchows Arch. 274, 1930).

Gleichheit mit Fall Lina B.

1) Ausgesprochene „Frühreife"
2) Übermäßiger Haarwuchs am ganzen Körper
3) Allgemeine Adipositas
4) Temperaturen (Tod an Herzschwäche, Infektion?)
5) Pluriglanduläre Störungen.

Abweichungen vom Fall Lina B.

1) Hypernephrom der rechten Nebenniere
2) Hyperplastische Clitoris
3) 6-jähriges Kind
4) Gänzliches Fehlen der basophilen Zellen in der durch Zyste veränderten Hypophyse.

Fall 3) (Marchand) (zit. nach Matthias)
(Virchows Arch. 236, 1922).

Gleichheit mit Fall Lina B.

1) Nebennierenrindenhyperplasie
2) Erwachsene, allerdings schon 50-jährige Frau.

Abweichungen vom Fall Lina B.

1) Akzessorische Nebenniere
2) Anscheinend keine Acne und Fettsucht
3) Ovarien ohne eine Spur von stattgehabter Ovulation.

Den Fall von Moltschanoff haben wir, trotzdem hier ein Hypernephrom vorlag, in diesem Zusammenhang gebracht, weil er eins der ausgesprochensten Bilder gleichgeschlechtlicher Frühreife zeigt, wie er ähnlich anderswo nicht wieder angeführt ist. Es ist im übrigen verwunderlich, wie selten ein Unterschied zwischen reiner Hyperplasie und einem Tumor gemacht wird, obwohl beide — jedenfalls kausal-genetisch — doch ganz verschieden zu bewerten sind, und es verlohnt sich daher, einmal darauf hinzuweisen, wie weit die Verwirrung hier schon gediehen ist.

Es gibt kaum einen Autor, der exakt trennt, und im Grunde genommen sind hier doch die Berührungspunkte gar nicht so eng zu fassen, wie sie scheinbar manchmal angenommen werden. Ein echtes Blastom ist immer eine autochthone, durch fehlerhafte Anlage (aus uns bekannter Ursache) auftretende Gewebsneubildung. Diese Adenome oder von vielen Autoren als hypernephroide Blastome bezeichneten Geschwülste sind unserer Meinung nach aufs entschiedenste zu trennen von den reinen Rindenhyperplasien, die ungleich seltener auftreten und doch wahrscheinlich nichts Primäres, sondern Teilerscheinung eines Komplexes von Organveränderungen sind und die Nebenniere insgesamt gleichmäßig verändern. Es ist bemerkenswert, daß z. B. Jaffé und Tannenberg (Handbuch der inneren Sekretion) unter 12 zitierten Fällen von Geschlechtsumstimmung nur einen, eben den von Marchand als Hyperplasie beschriebenen, zitieren, während alle 11 anderen Beobachtungen sich auf Tumoren beziehen. Die Verfasser erwähnen dann noch 47 Fälle von Frühreife, Hirsutismus und Virilismus (nach Scapell), bemerken aber selbst, daß eine ganze Reihe der ernsthaften Prüfung nicht standhält; der immerhin stattliche Rest bringt Geschlechtsumstimmung wieder nur bei Tumoren. Im Abschnitt „Hyperplasie und Tumoren mit vorzeitiger Geschlechtsentwicklung“ derselben Autoren wird sogar unter 18 Fällen 15-mal von Tumoren gesprochen und man verzeichnet

nur eine Notiz von drei Zeilen, in denen drei Fälle von Ogston erwähnt werden (Oester. J. B. für Pädiatrie 1872) ohne Altersangabe (!), bei denen Nebennierenrindenhyperplasie vorhanden gewesen sein soll; diese Notiz scheint Jaffé und Tannenberg schon zu berechtigen, das Wort Hyperplasie als Sammelbegriff in die Kapitelüberschrift mit hineinzunehmen. Schließlich sei dann noch das Kapitel „NNR-Hyperplasie und Tumoren mit Pseudohermaphroditismus" erwähnt, bei dem von 15 Fällen, von denen allein 7 Kinder betrafen, nur bei 8 Fällen zum Teil recht unsicher festgestellte NNR-Hyperplasien erwähnt werden; unter den 7 Erwachsenen wird hier auch der Fall von Fränkel erwähnt. Hierher gehören aber auch vor allem die Ergebnisse von Berblinger bei der Sektion von Pseudohermaphroditiden (Frauen nach dem Klimakterium), bei denen er in einer Reihe von Fällen NNR-Hyperplasien bemerkte.

Man sieht also an diesen drei Abschnitten, die so ziemlich alle bis dahin bekannte Literatur umfassen, wie außerordentlich selten solche Fälle sind, wie der von uns beobachtete, und auch bei der Arbeit von Neumann handelt es sich stets um „hypernephroide Blastome", die bei Frauen im geschlechtsreifen Alter gepaart mit „Virilismus" auftraten.

Betrachten wir nun den Morbus Cushing, diesen Symptomenkomplex, der zum erstenmal 1932 an Hand von 12 Fällen zusammengestellt und als neues Krankheitsbild aufgestellt wurde. Die einzelnen Fälle wahren eine gewisse Einheit im klinischen und pathologischen Bilde. Das von Cushing selbst „Pituitary basophilisme", besser aber wohl „basophilzelliger Hyperpituitarismus" (E. J. Kraus) genannte Syndrom zeichnet sich durch eine meist schmerzhafte Fettsucht, Osteoporose, Kyphose, sexuelle Dystrophie (beim Manne Impotenz, bei der Frau Amenorrhoe), arteriellen Hochdruck, Glykosurie, Leukocytose, Trockenheit der Haut, Hypertrichose, Pigmentierung und Acne vulgaris aus. Pathologisch-anatomisch finden sich in mehr als der Hälfte der Fälle basophile Adenome in der Hypophyse, einigemal basophilzellige Hyperplasie und immer eine NNR-Hyperplasie (niemals Tumor!). Die Fettsucht bevorzugt in auffallender Weise das Gesicht und den Stamm, während die Extremitäten frei bleiben! Das Leiden ist durchweg chronisch und erstreckt sich oft über mehrere Jahre. Die durch Sperrdruck hervorgehobenen Symptome sind auch beim Fall Lina B. vorhanden, aber gerade diese Symptome werden auch wieder nur allzu oft bei als Hirsutismus und Interrenalismus aufgefaßten Fällen beschrieben,

und es ist unseres Dafürhaltens fast unmöglich, hier eine scharfe Trennungslinie zu ziehen. Auch Bauer sieht im Morbus Cushing nur einen sekundären Interrenalismus, entstanden durch Überproduktion des interrenotropen Hormons der Hypophyse (s. u.). Wenn überhaupt der Versuch einer Trennung unternommen werden soll, dann kann diese nur darnach vorgenommen werden, ob ein NNR-Tumor oder eine reine Hyperplasie vorliegt. Die Fälle, bei denen dann außerdem eine basophilzellige Hyperplasie gefunden wird, sind dann als Unterabteilung des zweiten Syndroms zu bewerten. Wir würden also vorschlagen:

1) NNR-Blastome mit gleichgeschlechtlicher Frühreife,
2) NNR-Hyperplasien mit Fettsucht und Pseudohermaphroditismus.

Im ersteren Falle sind spezifische, vom Blastom produzierte Hormone am Werk, im zweiten Falle solche vom Organ gebildete. Die als „heterosexuell" bezeichneten Symptome wie Hypertrichose bzw. Virilismus sind, wie schon einige Autoren annahmen, einfach spezifische Körperreaktionen für das betreffende Krankheitsbild. Beide Hormone mögen ja auch, je nach ihrer Qualität, auf andere Drüsen einwirken, in unserem Fall vielleicht in stärkerem Maße. Als Beispiel dafür, daß in einem Organteil mehrere Hormone produziert werden können, sei nur auf die Hypophyse hingewiesen, in deren Vorderlappen nach A. Jores allein sechs Hormone produziert werden! (s. unten). Andererseits gibt es ja gerade in der Endokrinologie genug Fälle, die beweisen, daß dieselben Erscheinungen von verschiedenen Hormonen ausgelöst werden, und es ist durchaus einleuchtend, daß „Hirsutismus" und „Heterosex" ähnliche Symptome aufweisen können, ohne daß die Ursache deshalb vom selben Hormon auszugehen braucht. Beweisend hierfür sind auch die von Halban zusammengefaßten Berichte der Ovarialtumoren, die „heterosexuelle" Veränderungen erzeugten, welche sich nach Entfernung des Tumors wieder restlos zurückbildeten, also nicht die Organe, sondern lediglich dieser spezifische Tumor hatte ein Hormon gebildet, das eine Umstimmung ins Heterosexuelle mit sich brachte. Hierher paßt dann auch die Beobachtung von Ehrmann und Dinkin, die feststellen, daß die wenigen Beobachtungen an erwachsenen Frauen, die nach völlig normaler Entwicklung längere oder kürzere Zeit nach der Pubertät eine plötzliche „heterosexuelle Umstimmung" (d. h. Sistieren der Menses und starken Bartwuchs) erlitten, außerdem ähnlich wie die Mädchen im kindlichen Alter, eine allgemeine starke Körperbehaarung und Fettansatz, also einen

„Hirsutismus“ bekommen haben, alle einen malignen Tumor der NNR feststellten. Diese Fälle sind also ein anderes Krankheitsbild als die Fälle von Berblinger, Davydowski, evtl. Marchand und unser Fall.

Sehr verlockend ist natürlich auch wieder die Vorstellung, daß, da in der Jugend auftretende NNR-Veränderungen die normale Weiterentwicklung pathologisch beschleunigen, auch bei den Fällen von Erwachsenen nur eine Phase im Ablauf des normalen Geschlechtslebens vorweggenommen wird. Da es sich doch erstaunlicherweise fast 100 Prozent nur um Frauen handelt, wäre also an eine Climax praecox zu denken. Die pseudohermaphroditischen Zeichen sind dadurch sehr einfach zu erklären. Altweiberbart, tiefe Stimme sind häufig bei Frauen im Klimakterium anzutreffen. Soviel Verfasser übersehen kann, ist auf diese doch ziemlich naheliegende Erklärung noch von keinem Verfasser mit Ausnahme von Moltschanoff und Davydowski eingegangen worden. Auch diese Autoren streifen die Frage bloß. Die Erklärung mit den Symptomen einer Climax praecox würde auch sehr schön zu der beobachteten Degeneration der Ovarien passen, denn eine solche setzt ja auch zwangsläufig im Klimakterium ein. Natürlich ist im Falle Lina B. die Climax praecox nur Teilerscheinung eines viel größeren Komplexes. Zweifellos besteht trotzdem eine unmittelbare Korrelation zwischen Nebennieren und Keimdrüsen und man kann es als bewiesen ansehen, daß sie im Normalen sich gegenseitig hemmen, also daß bei Atrophie des einen eine Hyperplasie des anderen eintritt (O. Berner).

Nach welcher Richtung soll man nun aber den Fall Lina B. einzuordnen versuchen? Auf den ersten Blick spricht vieles für den basophilzelligen Hyperpituitarismus — dessen Symptomenkomplex übrigens manches enthält, was in das Bild der Climax praecox hineinpaßt — da ja der Hauptwert auf die NNR-Hyperplasie gelegt wird, aber bei näherem Hinsehen wird es dann doch nicht so leicht, sich so bedenkenlos dafür zu entscheiden, denn die in fast allen Fällen des Cushing beschriebene Osteoporose fehlt hier vollständig. Hat man sich also bemüht, eine klare Trennung in zwei Gruppen herbeizuführen, so muß man doch zugeben, daß es natürlich auch hier fließende Übergänge zu geben scheint. Nun hat sich zwar bei unserem Fall das ganze Krankheitsbild so überraschend schnell entwickelt, daß die regressive Knochenbildung damit nicht Schritt halten konnte, aber gewisse Anzeichen dafür hätte man auf den vorhandenen Röntgenbildern doch sehen müssen. Eine Wirbelsäulenaufnahme fehlt leider, aber aus der vorhandenen Bildern

(Thorax und Schädel) spricht nach maßgeblichem Urteil (Alban Köhler) eher das Gegenteil einer Osteoporose, oder wenigstens einer Kalkverminderung des Knochens, denn die Rippenknorpel sind sogar stärker verkalkt, als das bei einer noch so jungen Frau als normal zu betrachten wäre.

Das Merkwürdigste an unserem Fall bleibt ja wohl dieser schlagartige Beginn, die rapide Verschlechterung, die noch nicht 4 Monate nach Beginn der Erkrankung unter schwersten mannigfachen Störungserscheinungen vonseiten der vegetativen Funktionen unter hohem Fieber zum Tode führt. Ein Landmädchen, mitten in der Vollkraft ihrer Jahre, hat nie eine ernstliche Erkrankung gehabt und, nachdem sie nun geheiratet hat, entsteht unmittelbar im Anschluß hieran dieser ganze Krankheitskomplex, von Woche zu Woche zunehmend und führt nach wenigen Monaten zum Tode! Drängt sich hier nicht geradezu der Gedanke an ein „psychogenes Trauma“ auf, wenn es auch gesunder ärztlicher Überlegung naturgemäß widerstrebt, hierin etwa gar die alleinige Ursache zu suchen; und doch braucht man gar nicht sehr weit zu gehen, um noch im Bereiche der Endokrinologie auf ein Krankheitsbild zu stoßen, bei dem das „psychogene Trauma“ eine anerkannte Rolle spielt. Verfasser denkt an den Morb. Basedow, dessen plötzliche Entstehung nach starken psychischen Erregungen und Erschöpfungs- oder Schockzuständen erwiesen ist. Allerdings handelt es sich hierbei meist um recht labile und vagotonisch leicht zu beeinflussende Individuen, was man anamnestisch für unsere Patientin ablehnen muß. Unter Berücksichtigung des Alters und der allgemeinen Lebensverhältnisse darf mit einiger Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die Aufnahme des Geschlechtsverkehrs nicht erst mit der Heirat erfolgte, sondern zweifellos schon früher vorhanden war. Trotzdem mag man der Annahme eines mitwirkenden „psychogenen Traumas“ zugute halten, daß durch die Aufnahme einer nun regelmäßigen Kohabitation eine starke seelische Umstimmung erfolgte, derzufolge irgendwelche, uns natürlich im einzelnen unklar bleibende endokrine Korrelationen bei latenter fehlerhafter Anlage gestört wurden, und somit zum Manifestwerden des Krankheitsbildes führten. Beweise hierfür zu finden, ist natürlich heute noch unmöglich. Soviel Verfasser übersehen kann, ist bisher für das in Frage stehende Leiden noch niemals auf die Möglichkeit des „psychogenen Trauma“ hingewiesen worden; zum Teil mag es daran liegen, daß die Fälle erst im Endstadium zur Beobachtung kamen und es somit anamnestisch bereits denkbar schwierig gewesen sein mag, einen solchen Anlaß für die Erkrankung wieder zu rekonstruieren.

Naturgemäß ist es auch äußerst schwierig, in der Literatur Angaben über Beziehungen zwischen somatischen und psychischen Prozessen zu finden, zumal eine exakte Beweisführung hier sowieso niemals möglich sein wird, sondern auch der geschulte Wissenschaftler sich hier weitgehend von seinem Gefühl für die Wahrscheinlichkeit der Zusammenhänge leiten lassen muß. Einen sehr wertvollen Beitrag zur Frage der Koppelung von speziellen endokrinen Funktionen und psychischen Vorgängen lieferten die Untersuchungen von Cannon und de la Paz, die bei starken psychischen Erregungen eine Adrenalinentladung ins Blut feststellen konnten.

In diesem Zusammenhang ist es auch nicht ohne Interesse, was Kräpelin in seiner „klinischen Psychiatrie", ehe ihm der Morbus Cushing bekannt sein konnte, über die psychischen Symptome des Interrenalismus sagt: Zuerst gesteigertes Kraftgefühl, dann reizbar, später Mutlosigkeit, Stumpfheit, traurige Verstimmung. Gegen Ende unter Umständen auch delirante Benommenheit. Dazu können sich Schmerzen, Mißempfindungen und Krampfanfälle (!) gesellen.

Nach dieser Abschweifung wollen wir die klaren Tatsachen nicht aus dem Auge lassen und uns fragen, welche gesicherten Erkenntnisse über die Beziehungen zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde vorliegen. Berblinger hat noch in seinem Handbuchartikel vor Bekanntwerden des Cushing-Syndroms angegeben, nichts Kennzeichnendes über Veränderungen der Hypophyse bei NNR-Hyperplasien sagen zu können. Nach dem Bekanntwerden der basophilzelligen Hyperplasie und der dabei beobachteten NNR-Hyperplasie neigte man dazu, die Abhängigkeit der Basophilen von der NNR für wahrscheinlich zu halten, doch ist man langsam zu der Überzeugung gekommen, daß wenigstens zunächst ein direkter Zusammenhang nicht zu beweisen ist, denn es gibt auch genau beschriebene Fälle mit negativem Hypophysenbefund (Zondek-Bender). Kraus neigt überhaupt dazu, den basophilzelligen Hyperpituitarismus nur als eine komplizierte Fettstoffwechselstörung zu betrachten, denn es liegt zweifellos eine große Schwierigkeit darin, wenn man sich vorstellen soll, daß sowohl eine Hypo-Funktion des Vorderlappens, wie bei der Dystrophia adiposogenitalis, als auch eine Hyperfunktion (nämlich der basophilen Zellen) eine Fettsucht hervorrufen soll; diese eigenartige, Kopf und Extremitäten auffallend bevorzugende Fettsucht ist eine der Hauptcharakteristika unseres Falles, und es fällt schwer, eine plausible Erklärung dafür nur aus dem Hypophysenbefund zu finden.

Jamin, der den Begriff der „Hypophysären Plethora" im Gegensatz zur „Hypophysären Kachexie (Simmond's)" prägte, geht

sogar noch weiter, wenn er im Fettansatz bloß eine vermehrte Speicherung sieht. Die Veränderung an den Basophilen, die ja nach Berblinger die Produktionsstätte für ein übergeschlechtliches Sexualhormon sein sollen, ist jedenfalls an allen Schnitten auffällig; vielleicht beschränkt sich ihr Einfluß darauf, die Veränderungen in der Geschlechtssphäre, besonders an den sekundären Geschlechtsmerkmalen, hervorzurufen. Gewisse Veränderungen, wie besonders die Vielkernigkeit, finden sich nirgends beschrieben, soviel Verfasser übersehen konnte. Daß die Hypophyse direkt aufs Ovar einwirkt und nicht umgekehrt, darf wohl schon deshalb angenommen werden, weil im umgekehrten Fall eher eine Verminderung der Basophilen hätte eintreten müssen und eine Vermehrung der Eosinophilen (Rössle — Kastrationshypophyse). Das Dreifarben-Gemisch nach Mallory eignete sich nach unseren Erfahrungen ausgezeichnet zur Darstellung der Basophilen; wenn auch die Kernstruktur hier nicht so deutlich hervortritt wie bei anderen Färbemethoden, so sind sie doch vermöge ihrer tiefblauen Färbung hier am besten zu differenzieren. Cushing selbst nennt die Hypophyse mit Recht die Meisterdrüse des endokrinen Systems und Bauer erwähnt ihre „geradezu führende Rolle in der Regulation der vegetativen Funktionen".

Kein Wunder daher, daß man auch die Glykosurie beim basophilzelligen Hyperpituitarismus in den meisten Fällen nicht aufs Pankreas zu beziehen braucht, sondern an den zentralen Diabetes denken wird. In unserm Fall, bei dem gewissermaßen unter den Augen der klinischen Beobachter der Diabetes in den letzten Wochen entstand, kann man die Beteiligung des Pankreas wohl mit Sicherheit ausschließen, um so mehr, als auch die Unabhängigkeit der Zuckerausscheidung von der Nahrungsaufnahme in den letzten Tagen durchaus für zentralen Diabetes spricht, und vor allem auch die für den Diabetes charakteristischen mikroskopischen Pankreasveränderungen fehlen. Der Zuckerwert im Urin erreichte bald höchste Werte (6,7⁰/₀), um aber auch in kürzester Zeit wieder zu fast normalen Werten zurückzukehren (0,4⁰/₀). Irgend welcher Einfluß der Basophilen auf den Diabetes ist nicht bekannt; immerhin ist es zumindest bemerkenswert, daß bei Nierenveränderungen, vor allem solchen, die mit starker Blutdruckerhöhung einhergehen, Basophilenvermehrung in einer großen Anzahl der Fälle (66⁰/₀) auftritt, also kaum etwas Zufälliges sein kann; und andererseits Cushing in einer Reihe seiner Fälle autoptisch belegte „chronische Nephritis" gefunden hat. Der Blutzuckerspiegel stieg bei unserer Patientin in den letzten Tagen der Krankheit rapide in die Höhe, wohl auch ein Zeichen

der allgemeinen endokrinen Störung. C u s h i n g beschreibt 3 Fälle mit stark erhöhten Blutzuckerwerten, die auf Insulin weniger als normal reagieren, also wohl auch zentral bedingt sind, was wir für unseren Fall annehmen. Wieweit dabei Veränderungen am Zwischenhirn (Tuber cinereum) eine Rolle spielen, kann nur vermutet werden.

K r a u s beobachtet auch bei „konstitutioneller Fettsucht" Basophilenvermehrung; auch glaubt er an einen ursächlichen Zusammenhang zwischen ihr und dem Lipoidreichtum der Nebennieren, was zum Fall Lina B. gut passen würde, wenn es auch von B e r b l i n g e r, allerdings auf Grund von Materialmangel, erheblich in Zweifel gezogen wird. Schon eher glaubt er an einen kausalen Zusammenhang zwischen Blutdruckerhöhung und Basophilenvermehrung, wie er ja später durch den „Morbus Cushing" bewiesen werden konnte. In unserem Falle ist allerdings kein arterieller Hochdruck vorhanden. Hypertension und Osteoporose, beides charakteristische Symptome des „Cushing" fehlen hier, Basophilenvermehrung und die an Kopf und Extremitäten auffallend lokalisierte Fettsucht, beides gleichcharakteristische Symptome des „Cushing" — nicht etwa des Hirsutismus — sind vorhanden, dazu die typische Rindenhyperplasie der Nebenniere. Man sieht immer wieder, eine Einordnung in den bestehenden Rahmen ist hier praktisch nicht möglich. Über das Auftreten der Blutdruckerhöhung finden sich Angaben bei J a m i n; darnach überschritt sie erst 9 Monate nach dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome die Grenzen der Norm, konnte also auch in ihren Anfängen bei unserem Fall noch nicht erwartet werden.

Mit einigen Worten sei hier noch auf die oben erwähnten mikroskopischen Befunde an der Brustdrüse und an den apokrinen Schweißdrüsen der Achselhöhle hingewiesen. Beide Organe stehen zum Geschlechtsleben in enger Beziehung und unterliegen, wie bekannt, hormonalen Einflüssen. Daß in der Brustdrüse neben voll ausgeprägten Acinis, auch solche im Zustand ausgeprägter Laktation zur Beobachtung kommen, wird weitgehend durch die Untätigkeit der Ovarien erklärt. Mannigfache Parallelen lassen sich hier anführen. Pathologische Sekretion der Brustdrüse fand sich z. B. bei Ovarialcystomen sowie bei Ca-Metastasen der Ovarien (B r a u n - F e r n w a l d, A. M a r t i n, P o l a n o, B e h r e n d, S a e n g e r und S c h m i n k e) (zit. nach A. S c h u l t z).

Die in unserem Falle beobachtete, sehr auffällige Hypertrophie des „Achselhöhlenorgans" könnte einerseits in gleicher Weise erklärt werden, wie die Ausbildung laktierender Acini in der Mamma, da auch die apokrinen Schweißdrüsen in der Schwangerschaft hypertrophisch zu werden pflegen. Andererseits ist auf die von R i c h t e r

gemachten Beobachtungen hinzuweisen, der an Hand zahlreicher Untersuchungen einen offensichtlichen Parallelismus zwischen Stärke der Achselbehaarung und Ausbildung der Drüsenlager nachweist.

Was nun die atypische Behaarung anbetrifft, so glauben wir, trotz der äußerlich typischen männlichen Verteilung sagen zu müssen, daß es verfehlt wäre, hier von einer heterosexuellen Umstimmung zu sprechen. Viel eher muß man annehmen, daß dieser Behaarungstyp einfach ein asexuelles Merkmal dieses Krankheitsbildes ist, das wohl durch die NNR-Veränderung hervorgerufen wird, aber nicht etwa bereits angelegt war, wie einige Autoren annehmen zu müssen glauben (Halban). Die abnorme Behaarung wird fast automatisch bei allen Nebennierenveränderungen in Gestalt der Hyperplasien und auch Tumoren gefunden und kann zur Diagnose derselben verwertet werden, während allerdings umgekehrt nicht alle autoptisch gefundenen NNR - Veränderungen mit abnormer Behaarung vergesellschaftet zu sein brauchen. Daß der englische Chirurg Broster bei Frauen, die verhältnismäßig akut an Hypertrichose erkrankten, sofort operativ eingriff und eine Nebenniere herausnahm, obwohl keine Veränderungen an ihr wahrzunehmen waren, spricht nicht gegen diese Annahme. Im Gegenteil, in allen seinen Fällen trat sofort wieder der normale Behaarungstyp an seinen Platz und die Haut erreichte ihren alten Glanz, wenn hier vorher, wie oft, auch Acne vorhanden gewesen war. Dies beweist ausreichend, daß nur die Nebenniere und kein anderes Organ für die Hypertrichose verantwortlich war, wenn auch infolge der kurzen Zeit, zwischen Entstehung der Erkrankung und dem operativen Eingriff die Überproduktion der Hormone noch nicht in der Lage war, auch den morphologischen Aufbau der Nebenniere zu beeinflussen. Dieser Gesichtspunkt wirft die interessante Frage auf, ob zuerst die Überproduktion eines Hormons und dann erst die organische Veränderung der Zellvermehrung vor sich geht oder umgekehrt. Letzteres ist an sich einleuchtender, aber anscheinend nicht zutreffend. Wir erklären uns das so: das normal große Organ produziert aus irgend welchen Gründen mehr Hormon als normal; da die Zellen auf die Dauer diese Überbelastung und verstärkte Inanspruchnahme nicht allein tragen können, fangen sie an zu wuchern, um so durch vermehrte Zahl bei normaler Einzelleistung im Verbande doch den erhöhten Anforderungen gerecht zu werden. Daß die Behaarung so oft als „ganz typisch männlich" hingestellt wird, kann uns nicht hindern, in ihr trotzdem etwas Asexuelles zu sehen, da wir annehmen, daß stammesgeschichtlich bedingt bei der Frau gewisse Körperpartien für „männliche" Behaarung prädisponiert sind, wenn

diese auch für gewöhnlich durch einfache Geschlechtshormone unterdrückt werden und erst in krankhaften Fällen (bzw. im Klimakterium) durch Hormonausfall oder Gegenhormone sich entwickeln kann. Insofern also mag man schon von einer „Anlage“ sprechen, aber eine Anlage, die in gleicher Weise bei allen Frauen vorhanden sein wird.

Wir können uns daher auch nicht der Ansicht Bauer's anschließen, der annehmen will, daß das Hormon der Nebenniere „fördernd, provozierend und intensivierend“ auf die Ausbildung der Geschlechtsmerkmale einwirkt, und zum Teil die überdeckten, normalerweise latent bleibenden heterosexuellen Geschlechtsanlagen aktiviert.

Die wertvollste Zusammenstellung über dieses Gebiet in früherer Zeit brachte Apert; von ihm wurde auch die Bezeichnung „Hirsutismus“ geprägt. Die Arbeit ist vor allem deshalb für uns von Wert, da sie tatsächlich nur Fälle von NNR-Hyperplasien bringt. Apert bringt 5 verschiedene Fälle, die natürlich nichtsdestoweniger zum suprarenalen-genitalen Syndrom gehören, auf den Nenner: Prämature Entwicklung, Störung in der Sexualsphäre, stärkere Behaarung (Hirsutismus) und Hyperplasie der Nebennierenrinde. Ob unter seinen Fällen einer heute zum Morbus Cushing zu rechnen wäre, konnte leider nicht nachgeprüft werden, da uns die Originalarbeit nicht zur Verfügung stand; doch wird von den Autoren, die sich neuerdings mit dem Morbus Cushing auseinandersetzen, Apert nicht zitiert, dagegen ist z. B. der Fall von Matthias „Akromegalie und Interrenalismus“ mit Sicherheit zum Morbus Cushing zu rechnen. Daß die Autorengeneration nach Apert den Namen Hirsutismus als Sammelbegriff für das gesamte suprarenal-genitale Syndrom gebraucht, ist zwar sprachlich nicht ganz korrekt, kommt uns aber beweisend dafür vor, daß die abnorme Behaarung für die Betrachter im Mittelpunkt des Krankheitsbildes stand.

Eine interessante Zwischenstellung nehmen die Fälle von M. Ch. Achard ein über den „Diabetes bärtiger Frauen“, zu denen er einen selbst beobachteten Fall einer 71jährigen Frau beiträgt, die auffallenderweise nur eine enorme Gesichtsbehaarung als einziges Zeichen des Virilismus aufwies. Der hohe Prozentsatz des Urinzuckers wurde ganz beiläufig bei einer Krankenhausbehandlung nach Unfall festgestellt. Der Bartwuchs ist schon im 10. Lebensjahre aufgetreten. Patientin hat stets normal menstruiert und auch zwei normal entwickelte Kinder gehabt. Der Diabetes schwand vollständig nach Diätbehandlung. Die Pat. geht später an allgemeiner Kachexie,

anscheinend lediglich Altersschwäche, zugrunde. Bei der Autopsie finden sich stark vergrößerte Nebennieren und atrophische Ovarien. Für uns von besonderer Wichtigkeit ist, daß bei der histologischen Untersuchung der NN dieselben kleinen lymphozytenartigen Zellen gefunden wurden, die auch wir beobachten konnten (Petits amas de cellules petites, rondes, lyphocytaires). Trotzdem Achard noch einige andere Fälle anführt, bei denen ebenfalls Diabetes in Verbindung mit Hypertrichose beobachtet sein soll (Emile-Weil-Plichet, Tuffiers, Laignel-Lavastine-Boutet, Kraus, Parhon), erscheint es uns doch nicht ausreichend begründet zu sein, die Nebennierenveränderung für die Entstehung der Glykosurie verantwortlich zu machen, wie es Achard anscheinend beabsichtigt („Rattacher l'insuffisance glycolytique aux lésions surrénales"), zumal sogar die histologische Beschaffenheit des Pankreas einen einfachen Diabetes mellitus wahrscheinlich erscheinen läßt; und warum soll bei den vielen Fällen mit Diabetes nicht auch einmal ein Patient befallen werden, der an sich schon einen Hirsutismus hat. Immerhin ist es bemerkenswert, daß neuerdings Britton und Silvette Beziehungen zwischen dem Kohlehydratstoffwechsel und der NNR bewiesen haben. Auch unsere Patientin hatte einen Diabetes, dessen Herkunft jedenfalls schwerer zu erklären ist als der von Achards Patientin. Achard selbst muß zugeben, daß alle Diabetesfälle, die bei pluriglandulären Störungen bekannter oder unbekannter Ätiologie beobachtet wurden, einem normalen Wechsel in ihren Erscheinungsformen und der Art ihres Auftretens unterworfen waren. Wenn man sich vor Augen führt, daß Cushing die Fettsucht durch eine Veränderung am Tuber cinereum erklären will, kann man auch annehmen, daß die Zwischenhirnveränderung auslösendes Moment für die Erkrankung an Diabetes gewesen ist. Dabei darf man die Rolle der Hypophyse als desjenigen Organs, das die vegetativen Zentren am Boden des Zwischenhirns stimuliert, nicht außer Acht lassen.

Wir sind nach Kenntnisnahme der vorhandenen Literatur und nach den verschiedensten Deutungsversuchen für unseren Fall zu der Überzeugung gekommen, daß Bauer's bereits kurz gestreifte Theorie von der Entstehung des Morbus Cushing als sekundärem Interrenalismus durch Überproduktion eines interrenotropen Hormons der Hypophyse doch viel für sich hat, wobei wir natürlich an unserer Trennung zwischen NN-Tumor und NNR-Hyperplasie festhalten müssen. Wir wollen damit lediglich einschränkend sagen, daß eine Hyperplasie zwar ohne nachweisbare Hypophysenveränderung vor-

handen sein kann; eine Hypophysenvorderlappenreaktion, sei es nun ein basophilzelliges Adenom oder aber eine basophilzellige Hyperplasie, aber niemals mit NN-Tumor vergesellschaftet sein soll. Wir weisen dabei bewußt der von der Hypophyse beeinflußten Nebenniere die führende Rolle im Ablauf der Ereignisse zu, weil wir glauben, daß weder das suprarenal-genitale noch das Cushing'sche Syndrom in seinen Symptomen unverrückbar erscheint, sondern daß nur auf der Grundlage: hier Tumor — hier Hyperplasie, der Ansatz zu einer Trennung gemacht werden kann, solange die hormonalen Grundlagen beider Krankheitsbilder noch so in Dunkel gehüllt sind.

Das interrenotrope Hormon ist nach A. Jores ein Sammelbegriff für das corticotrope und das von Anselmino und Hoffmann entdeckte adrenotrope Hormon. Seine Anwesenheit wurde von A. Jores bei zwei Fällen von Morbus Cushing nachgewiesen, auch er fand kein gonadotropes Hormon, ebenso wie bei unserem Falle die Reaktion nach Ascheim-Zondek negativ verlief; daher müssen wir auch die Ansicht Cushing's, daß die Störung durch eine Überproduktion an gonadotropem Hormon hervorgerufen würde, wohl ablehnen.

A. Jores kommt bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, die Hypophysenhormone in zwei große Gruppen, die eosinophilen und basophilen Hormone, einzuteilen. Zur ersten Gruppe rechnet er das Wachstumshormon, ein thyreotropes und ein kontrainsuläres Hormon; Überproduktion in dieser Gruppe ergibt das Krankheitsbild der Akromegalie. Zu der zweiten Gruppe rechnet er außer den Hinterlappenhormonen noch die gonadotropen, interrenotropen und schließlich die Fettstoffwechsel-Hormone. Überproduktion dieser zweiten Gruppe ergibt die Symptome des Morbus Cushing oder des nicht scharf von ihm zu trennenden Hirsutismus. Sichtbarer Ausdruck dieser Überproduktion ist der basophilzellige Hyperpituitarismus. Dafür, daß beim Interrenalismus sive Hirsutismus solche Hormonstörungen auch ohne zunächst sichtbare Organveränderungen vorliegen können, sind die oben angeführten genialen Beobachtungen des englischen Chirurgen Broster beweisend.

Hormone der Nebenniere sind das Cortin (Kendall) und ein der Ascorbinsäure nahestehendes Hormon sowie ein noch nicht restlos geklärtes Hormon, das wahrscheinlich die Geschlechtlichkeit beeinflußt. Ob es hierbei mit dem gonadotropen Hormon der Hypophyse zusammenarbeitet, ist noch nicht geklärt, ein Zusammenhang ist aber zumindest anzunehmen.

Man sieht überall Abhängigkeiten, überall Korrelationen. Langsam, ganz langsam beginnt sich aber doch der Schleier über so manchen Geheimnissen zu lüften, die uns einst fast unlösbar erschienen, aber wie vieles bleibt noch zu erforschen und zu klären. Wie die vielköpfige Hydra für einen abgeschlagenen Kopf stets zwei neue entstehen läßt, so erwächst in der Endokrinologie aus einer gelösten Frage wieder ein neuer Fragenkomplex, der seiner Deutung harrt. Die junge Endokrinologie ist ein noch kleiner, aber um so schneller wachsender Zweig am Baume der großen Wissenschaft. Vielleicht beschäftigen wir uns noch zu sehr mit der Analyse anstatt mit der Synthese. Vielleicht laufen wir sogar Gefahr, das große Ziel ob der vielen Kleinigkeiten aus dem Auge zu verlieren; aber so ganz hoffnungslos brauchen wir doch nicht mehr in die Zukunft zu sehen, wie Hans Much noch vor wenigen Jahren, als er in seinem Handbuchbeitrag: Grundlagen der Organtherapie, für damals nicht ganz unrichtig bemerkte:

„Unsere trüben Sinne ziehen immer noch die Analyse der Synthese vor, obwohl wir, wenn wir ehrlich sind, zugeben müssen, daß wir von beiden eigentlich nichts wissen!"

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. A. Schultz, z. Z. Katharinenhospital in Stuttgart, für die Überlassung des Themas und seine stete wertvolle Unterstützung bei Ausführung der Arbeit meinen ergebensten Dank aussprechen.

Herrn Geheimrat Prof. Dr. M. Borst bin ich für die liebenswürdige Übernahme des Referates zu besonderem Dank verpflichtet.

Bei Ausarbeitung des klinischen Krankheitsbildes war mir Herr Oberarzt Dr. Hollmann vom Städt. Krankenhaus Wiesbaden in entgegenkommender Weise behilflich, wofür ich ihm bestens danke.

Literaturangaben.

Achard et Thiers,	Le virilisme pilaire et son association à l'insuffisance glycolytique. Bull. de l'académie de Médecin 1921, 8 6.
Bauer, J.,	Einfluß der Nebenniere und Hypophyse auf Blutdrucksteigerung und Umstimmung der Geschlechtscharaktere beim Menschen. Klin. Wo. 1935, 1 1. Überfunktion des gesamten Nebennierensystems ohne anatomischen Befund. Wien. klin. Wo. 1930, S. 582.
Bayer, G.,	Die Nebennieren. Handb. d. inneren Sekretion. 2, 1. Teil.
Bayer, G. u. Lang, F.,	Über Macrosomia interrenalis congenita. Endokrinologie 1934. 1 4, H. 4.
Benda,	Hypophysis cerebri. Handb. d. inn. Sekr. 1, S. 867ff.
Berblinger,	Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. Handb. d. inn. Sekr. 1, 910 ff.
Berner, O.,	Hermaphroditismus und Geschlechtsumwandlung. Hdb. d. inn. Sekr. 2, 2. Teil, S. 1143 ff.
Biedl,	Lehrbuch d. inn. Sekretion. Verl. Urban & Schwarzenberg, 1916.
Dietrich, A. und Siegmund, H.,	Die Nebenniere und das chromaffine System. Handb. d. spez. pathol. Anatomie u. Histologie. 8.
Ehrmann u. Dinkin,	Klin. Pathologie der Nebennieren. Handb. d. inn. Sekretion. 3, 1. Teil, S. 283 ff.
Falta,	Über die Funktion der Nebennierenrinde. Wien. klin. Wo. 1925, S. 1203.
Fränkel, P.,	Ein Fall von Pseudohermaphroditismus femininus externus. Virchows Arch. 1914, 2 1 5.
Geller,	Sexuelle und sexogene Funktionsstörungen des Weibes. Handb. d. inn. Sekr. 3, 1. Teil, S. 437.
Hildebrand,	Zum basophilen Hypophysenadenom Cushing's. Klin. Wo. 1935, Nr. 27.
Jaffé u. Tannenberg,	Nebennieren. Handb. d. inn. Sekr. 1, S. 473 ff.
Jamin, F. J.,	Hypophysäre Plethora. Münch. med. Wo. 1934, Nr. 28/29.
Jores, A.	Über Hormonuntersuchungen bei Morbus Cushing. Klin. Wo. 1935, Nr. 38.

Kraepelin, F., Die Nebennieren. Klin. Psychiatrie 1927.

Kraus, E. J., Die Hypophyse. Handb. d. spez. pathol. Anatomie u. Histologie. 8.
Morbus Cushing, konstitutionelle Fettsucht und interrenaler Virilismus. Klin. Wo. 1934, Nr. 13.

Matthias, Über Geschwülste der Nebennierenrinde mit morphogenetischen Wirkungen. Virchows Arch. 1922, 236.

Moltschanoff u. Davydowski, Klinik und Entstehung des Hirsutismus. Virchows Arch. 1930, 274.

Much, H., Grundlagen der Organtherapie. Handb. d. inn. Sekr. 3, 2. Teil, S. 1901 ff.

Neumann, Nebennieren - Blastome und Interrenalismus. Endokrinologie 1934, 15, H. 1 u. 2.

Richter, W., Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der apokrinen Hautdrüsen des Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Achseldrüsenorgans. Virchows Arch. 1932, 287.

Strauß, L. u. Brauer, E., Zur Frage des Interrenalismus unter besonderer Berücksichtigung der pluriglandulären Störungen. Endokrinologie 1934, 14, H. 1.

Schultz, A., Pathologische Anatomie der Brustdrüse. Handb. d. spez. anat. Pathologie u. Histologie. 7, 2. Teil.

Lebenslauf.

Ich wurde am 20. Februar 1913 in Wiesbaden als Sohn des Professors der Röntgenologie Alban Köhler und seiner Gemahlin Elisabeth geb. Kleinenbrahm geboren. Von 1919 bis 1922 besuchte ich die Vorschule und von 1922 ab das Städtische Reform-Realgymnasium in Wiesbaden, das ich im April 1931 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Anschließend begann ich das Studium der Medizin in Freiburg i. Br., setzte es im Sommersemester 1933 in Heidelberg fort und bestand dort das Physikum mit „sehr gut“. Meine klinischen Semester verbrachte ich in Kiel, Freiburg i. Br. und München. Hier bestand ich im Winter 1936/37 mein Staatsexamen mit dem Prädikat „gut“.